폐동맥 혈전내막절제술의 마취 관리

-증례 보고-

서울대학교병원 마취통증의학과

서정훈 · 박지현 · 전윤석 · 김진희 · 함병문 · 김용락

Thromboendarterectomy in a Patient with Unilateral Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Jeong Hun Suh, M.D., Ji Hyun Park, M.D., Yun Seok Jeon, M.D., Jin Hee Kim, M.D., Byung Moon Ham, M.D., and Yong Lak Kim, M.D.
Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is considered to be an aberrant outcome of acute pulmonary thromboembolism, due to inadequate thrombus dissolution. However, the mechanism of thrombi dissolution failure remains unclear. With respect to inherited thrombophilia, the co-occurrence of natural anticoagulant deficiencies with CTEPH was found to be rare. Pulmonary thromboendarterectomy (PTE) is a potentially curative surgical procedure for CTEPH, but it is associated with considerable mortality due to postoperative complications, such as reperfusion pulmonary edema and right heart failure. The postoperative course after PTE poses a unique series of ventilatory care and hemodynamic management challenges. We present the case of a 42-year-old woman with unilateral CTEPH combined with thrombophilia (Protein S deficiency). Successful PTE was followed by independent lung ventilation with unilateral nitric oxide (NO) inhalation, which resulted in functional improvement without postoperative complications. (Korean J Anesthesiol 2003; 45: 797~801)

Key Words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboendarterectomy, protein S deficiency, reperfusion pulmonary edema.

만성 폐동맥 혈전색전증(chronic pulmonary thromboembolism)은 급성 폐동맥 색전증의 드문 합병증으로, 급성 폐 혈전색전의 불완전한 용해로 인한 이상 결과로 이해되어지고 있다.¹⁾ 이러한 지속적인 폐동맥의 폐색은 폐색이 일어나지 않은 부위의 혈관까지 변형을 일으켜 폐동맥 고혈압을 야기시키므로 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension)이 발생하게 된다.²⁾ 체내 항응고 인자의 결핍으로 인한 유전적인 혈전발현 경향(thrombophilia)이 있는 환자의 경우 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압이 동반되는 경우가 간혹 보고되고 있다.^{1,3,4)}

평균 폐동맥압이 30 mmHg 이상인 환자들의 5년 생존율이 30% 밖에 안될 정도로 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압 환자의 예후는 불량한데,⁵⁾ 폐이식을 제외하고는 폐동맥 혈

전내막 절제술이 유일하게 효과적인 치료방법이다. 폐동맥 혈전내막절제술은 완치적인 수술 방법이 될 수 있으나, 9-24%에 이르는 수술 전후 사망률을 보이는데, 이러한 사망의 주요 원인으로 재관류 폐부종과 우심 부전이 많은 부분을 차지한다.⁶⁻⁸⁾ 폐동맥 혈전내막절제술의 수술 후 경과의 개선 방법에 대해서는 호흡관리와 심혈관계 처치에 대해 여러 연구들이 진행되고 있는 실정이다.

본 증례에서는 S 단백 부족으로 인한 혈전발현 경향이 있는 42세 여자 환자에서 동반된 일측성 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압에 대해 폐동맥 혈전내막절제술을 시행하였다. 수술은 성공적으로 시행되었고, 술 후 양측을 분리하여 호흡 관리하였으며, 산화질소(NO)를 사용하여 술 후 합병증 없이 회복을 보여 증례 보고하는 바이다.

증 례

체중 66.5 kg, 신장 158 cm의 42세 여자 환자가 6개월 전부터 시작된 운동 시 호흡곤란, 기침, 어지러움을 주소로

논문접수일 : 2003년 8월 28일
책임저자 : 함병문, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교병원 마취통증의학과, 우편번호: 110-744
Tel: 02-760-2465, Fax: 02-745-5639
E-mail: hambm@snu.ac.kr

Fig. 1. Computed tomographic scan shows thromboembolic masses obstructing the right main pulmonary artery totally (arrow) and the left lower lobar artery partially (arrow head).

Table 1. Parameters of Thrombophilia Screening

Parameters	Patient's value	Normal value
Platelet	314×10^3	$130-400 \times 10^3$
Prothrombin time (%)	107	80-120
Prothrombin time, INR	0.96	0.8-1.2
Fibrinogen (mg/dL)	338	170-380
aPTT	29.3	29-45
AT III	93	20-120
Protein C (%)	105	70-140
Protein S (%)	45	70-140
FDP	Negative	Negative
Lupus anticoagulant	Negative	Negative

aPTT: activated partial thromboplastin time, AT III: antithrombin III, FDP: fibrinogen/fibrin degradation product

내원하였다. 전산화 단층 촬영, 환기/관류 스캔을 시행한 결과 우측 폐동맥의 완전 폐색이 있었고, 좌측 하엽 동맥의 부분 폐색이 관찰되었다(Fig. 1). 양측 하지의 도플러 검사는 정상 소견을 보였다. 심전도 검사상 동성 빈맥, 우심방 확장, 우측 편위가 관찰되었고, 심장 초음파 검사상 우심실 크기가 증가되고 경도에서 중등도의 삼첨판 폐쇄부전, 추정 폐동맥 수축기압은 60 mmHg로 상승된 소견을 보였다. 상기 환자에 대해 혈액 응고 검사를 실시해본 결과 다른 혈액응고 이상이나 항응고 인자 결핍은 관찰되지 않았으나 S 단백의 결핍이 관찰되었다(Table 1). 위와 같은 소견으로 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압으로 진단하고 폐동맥 혈전내막절제술을 시행하기로 하였다.

마취 전 투약없이 수술실에 도착하여, midazolam 2 mg 정 주 후 우측 요골동맥에 동맥관을 거치하였다. Midazolam 4

Table 2. Intraoperative Hemodynamic Data

	Pre-bypass	Post-bypass
CO (L/min)	2.9	4.6
CI (L/min/m ²)	1.7	2.7
Systemic MAP (mmHg)	75	80
CVP (mmHg)	10	9
SVR (dyne · sec/cm ⁵)	1655	1234
Pulmonary MAP (mmHg)	31	25
PVR (dyne · sec/cm ⁵)	496	313
PCWP (mmHg)	13	7

CO: cardiac output, CI: cardiac index, MAP: mean arterial pressure, SVR: systemic vascular resistance, PVR: pulmonary vascular resistance, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure

mg, etomidate 12 mg, rocuronium 30 mg, sufentanil 150 mcg 으로 마취유도하였고, 35 Fr. 이중관 기관 내 튜브(Broncho-cath™, Mallinckrodt)를 삽관하고, 굴곡 기관지 내시경으로 위치 확인 후 고정하였다. 마취 유지는 sufentanil (100 mcg/hr), midazolam (2 mcg/hr), vecuronium (4 mg/hr)으로 시행하였다. 우측 내경 정맥을 통하여 Swan-Ganz 카테터(Thermodilution balloon catheter, Arrow international)를 삽입하여 폐동맥압과 폐혈관저항을 측정하였다. 체외순환 전까지 혈압은 100-115/45-65 mmHg, 심박수 80-105회/분, 폐동맥압 81-91/20-26 mmHg로 유지되었으며, 당시 폐혈관저항은 496 dyne · sec/cm⁵이었다(Table 2).

체외순환 전에 5-40 ppm의 산화질소를 NO delivery system (NOS-1000, Metran Co)과 센서(PrinterNOx, Micro Medical)를 사용해 투여하여 폐동맥압의 변화를 관찰하였는데, 20 ppm에서 평균 폐동맥압이 3-5 mmHg 감소하였고, 더 이상 증가시켜도 폐동맥압의 감소는 없었다.

수술은 18°C의 극저체온에서 전순환정지를 2회 실시하여 폐혈전색전을 제거하였고, 폐순환을 시작할 때 양측 폐를 각각의 인공호흡기를 이용하여 환기를 실시하였다. 우측 폐는 중환자실의 인공호흡기(Puritan Bennett 7,200)을 이용하여 산소분율 0.3에서 압력 조절환기로 호기말 양압 10 cmH₂O, 최고 흡기압 18 cmH₂O, 호흡수 8회, 흡기 대 호기비를 3 : 1로 시행하였다. 반면 좌측 폐에 대해서는 마취기의 인공호흡기(Ohmeda Modulus. CD)로 용적 조절 환기를 실시하였으며, 산소분율 0.5, 호흡용적 300 ml, 호흡수 16회로 시행하였다. 산화질소는 마취기의 흡기 쪽에 연결하여 공급하였으며, 20 ppm으로 시작하였고, prostaglandin E1과 milrinone을 각각 0.01과 0.03 mcg/kg/min로 지속 정주하였다. 체외순환을 시행한지 210분만에 체외순환에서 별 문제없이 이탈하였다. 수술이 끝날 무렵 측정된 검사상 PaO₂ 74.5 mmHg, PaCO₂ 44.7 mmHg, pH 7.37으로 측정되어 좌측 폐에 대해

Fig. 2. Preoperative and postoperative lung perfusion scintigrams show a complete perfusion defect of the right lung (A) and restored pulmonary circulation after operation (B).

Table 3. Perioperative Arterial Blood Gas Analysis Finding

Time	Arterial blood gas analysis				FiO ₂ (Rt/Lt)	Ventilation mode	
	pH	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)		Rt	Lt
Preop.	7.48	29.7	67.9	22.0	0.2	Spontaneous	
Just after induction	7.33	47	499	24.5	1.0	CMV TV 600 ml RR 12/min	
Pre-bypass	7.26	52	206	23.7	0.5	No change	
Post-bypass	7.37	44	74	25.7	0.3/0.5	PCV	CMV
						PEEP 10 cmH ₂ O	TV 300 ml
						IP : 8 cmH ₂ O	RR 16
						RR : 8	I : E = 1 : 2
						I : E = 3 : 1	
Just after operation	7.38	46	144	27.2	0.6/0.8	No change	TV 350 ml RR 18
Postop. 1 day	7.46	37	256	26.3	0.5	CMV TV 500 ml	RR 18
						PEEP 5 cmH ₂ O	

CMV: controlled mechanical ventilation, PCV: pressure control ventilation, TV: tidal volume, RR: respiration rate, PEEP: positive end-expiratory pressure, IP: inspiratory pressure, I: E: inspiration time: expiration time

호흡용적을 350 ml로 증가시키고, 호흡수를 18회로 증가시켰다(Table 3). 체외순환 후부터 수술 종료 사이에 혈액학적 소견은 혈압 95-115/53-70 mmHg, 심박수 90-115회/분, 폐동맥압 40-42/15-16 mmHg, 좌심방압 7-8 mmHg, 폐혈관저항은 313 dyne · sec/cm⁵으로 폐동맥압이 현저히 감소한 소견이었다.

수술 후 중환자실에서의 호흡관리도 수술실 내에서와 같이 시행하였으나 산소 분율을 우측 0.6, 좌측 0.8로 증가시켰고, 시행한 동맥혈 검사상 PaO₂ 144 mmHg, PaCO₂ 46.0 mmHg, pH 7.38이었다. 중환자실에서의 혈액학적 소견은 혈압 98-124/65-85, 심박수 92-115회/분, 폐동맥압 29-37/12-17 mmHg, 좌심방압 8-10 mmHg로 안정된 양상이었다. 술 후 24시간에 양측 폐에 부종이 없음을 확인한 후 내

경 7.0 mm의 비강화 기관 내 튜브(Hi-Lo™, Mallincrodt)로 교체하였고, 산화질소는 술 후 이틀째부터 점차 감량시키기 시작하여 6시간 후에 중단하였다. 지속적으로 측정된 아산화질소와 매일 측정된 Met-Hb은 모두 정상 범위에 해당하였다.

수술 후 환자는 수술 전 NYHA class III에서 class I으로 기능적으로 개선을 보였으며, 혈액학적으로도 안정된 소견을 보여 술후 17일째 퇴원하였다. 수술 후 2개월에 시행한 폐관류 스캔 상 우측 폐순환이 정상화된 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

진행성 운동 시 호흡곤란과 운동 불내성을 특징으로 하는 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압은 그 기전이 증명되지는 않았으나, 내인성 섬유소 용해 계통의 이상으로 인해 혈전이 용해되지 않아 발생하는 것으로 생각되어지고 있다.^{1,9)} 이로 인해 폐동맥의 폐색이 일어나면 폐동맥의 변형을 야기시켜 폐동맥 고혈압증이 발생하게 된다.²⁾ 이러한 환자의 30% 정도에서 혈액 응고계통의 이상이 발견되어지고, 그 중 대부분에서는 루푸스 항응고인자가 발견되어진다.³⁾ 기타 antithrombin, S 단백, C 단백질의 부족은 1% 정도에서만 관찰된다.^{1,3,10)} 이번 증례에서 보이는 것과 같이 S 단백질 결핍으로 인한 혈전 발현 경향과 동반된 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압은 드문 예라고 할 수 있다.

S 단백질은 thrombin에 의해 활성화되는 섬유소 용해 억제제의 활성 속도와 최대 활성을 저해하는 기능을 하는데, 이 단백질이 결핍되는 경우 섬유소 용해 억제제가 제어되지 않아 혈전 발현 경향이 생기게 된다.¹¹⁾ 반복성 심부 정맥 혈전증을 보이는 환자의 50% 정도에서 antithrombin, S 단백질, C 단백질과 같은 응고 억제제 중 적어도 한가지가 감소한다는 것이 보고되었다.¹²⁾

이 환자는 젊은 나이의 여자 환자로 비교적 정상에 가까운 폐혈관 저항을 보이는데, 이는 편측성 만성 폐혈전색전성 고혈압의 전형적 소견 중 하나이다.⁴⁾ 이렇게 편측성으로 발생하는 예가 많지 않아 그 예후에 대해 잘 알려져 있지 않으나 Hirsh 등에 따르면 11명의 환자 중 4명에서 술 후 재발을 보이며, 6명의 환자에서 부적절한 폐관류가 관찰되는 등 재발률이 높음을 알 수 있다.¹³⁾ 따라서 이 환자에서 처럼 S 단백질 결핍과 동반된 편측성 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압 환자에서는 지속적인 항응고제의 투여와 주기적인 폐관류 스캔이 필요할 것으로 보여진다.

폐동맥 혈전내막절제술 후 9-24% 사망률을 보이는 가장 흔한 이유는 재관류 폐부종과 우심부전이다.^{6,7)} 재관류 폐부종은 방사선학적으로 수술 부위의 원위부에 발생한 폐침윤 소견과 동반된 저산소혈증으로 나타나게 된다. 부위는 혈전색전을 제거한 원위부에서 나타나며 주로 술 후 24시간 내 흔하다고 한다.⁸⁾ 기전은 명확하지 않으나 고투과성 폐손상의 형태로 나타나며, 폐포 내 단백, 백혈구의 유입이 동반된다.^{8,14)} Mares 등은 수술에 의한 내피 손상으로 보체계, 응고계, 키닌계 등이 활성화되어 이들의 매개체에 의해 투과성이 증가되고, 이와 더불어 'steal' 현상 등에 의한 과혈류(overflow)가 폐부종의 원인이라고 제시한다.¹⁵⁾ 'Steal' 현상은 수술 후 이전에 관류가 잘되던 부위로부터 혈전색전이 제거된 부위로 폐혈류가 재분포되는 현상을 말한다.¹⁶⁾ 이러

한 재관류 폐부종의 예방을 위해 호흡관리가 중요하게 여겨지며, 여러 방법들이 제시되고 있는데, Fedullo 등은⁷⁾ 폐동맥 혈전내막절제술 후 적절한 가스 교환을 위해서는 적어도 15 ml/kg의 큰 호흡 용적이 필요하다고 보고했다. 반면 Mares 등은¹⁵⁾ 8 ml/kg 이하의 적은 호흡 용적과 낮은 흡기압($PIP < 18 \text{ cmH}_2\text{O}$)를 사용하는 것이 재관류 폐부종을 줄이고 사망률을 낮춘다고 보고하였다. 즉, 적절한 가스 교환과 재관류 폐부종을 줄이기 위해 서로 상반된 방법들이 제시되고 있는데, 이 환자와 같은 경우 일측성 양상을 보이는 환자에서는 양 폐에 대해 각각의 방법을 적용해볼 수 있겠다. 따라서 이 증례에서는 완전 폐색이 되었다가 술 후 재관류될 우측 폐에 대해서는 적은 호흡 용적과 흡기압을 유지하여 폐포 손상을 최소화하고, 반대쪽 폐에 대해서는 보상적으로 큰 호흡용적과 함께 산화질소를 투여하여 저산소혈증을 예방하고자 분리 폐환기를 실시하였다. 그 결과 수술 후 24시간 후까지 폐부종 없이 적절한 가스 교환과 혈역학적 상태를 유지할 수 있었다. 또한 이전에 잘 관류되던 좌측 폐에 산화질소를 선택적으로 투여하는 것은 산소공급을 개선시킬 뿐 아니라, 좌측 폐의 혈관을 이완시켜 이러한 'steal' 현상을 억제할 것으로 기대하였다. Gardeback 등도¹⁷⁾ 산화질소의 흡입이 위 현상에 의해 혈류가 감소된 부위로 혈류를 재분포시킨다고 보고하였고, Hideaki 등은¹⁸⁾ 폐동맥 혈전내막절제술 후 산화질소의 투여가 수술 직후 산소화의 개선을 가져온다고 보고하였다.

수술 후 우심실의 후부하가 현저히 개선되어 폐동맥압과 폐혈관 저항이 감소되고, 심박출량이 증가하는 혈역학적 변화가 발생한다. 이러한 혈역학적 개선에도 불구하고, 수술 초기에는 여러 원인들에 의해 혈역학적 불안정성이 발생하게 되는데, 그 원인들로 저체온과 가온에 의한 혈관 수축과 확장, 급격한 체액의 변동, 비대된 우심의 유순도 저하, 심근에 대한 체외 순환과 저체온 등이 있다.⁸⁾ 이러한 혈역학적 변화에 가장 중요한 것이 우심실 기능인데, 이를 위해 적절한 심박수와 우심실 전부하의 유지, 그리고 우심실 후부하의 감소가 중요하다. 수술 후에도 폐동맥 고혈압이 지속되는 경우가 상당수 존재하므로 후부하의 감소가 요구되는 경우가 많은데, 이를 위해 산화질소, 프로스타사이클린, 프로스타글란딘과 milrinone과 같은 phosphodiesterase 길항제 등이 사용된다. 이중 산화질소가 체혈관에 미치는 영향이 적으면서 폐혈관 저항을 감소시켜 가장 기대되는 약제로 여겨진다.^{17,19,20)} Bhaskar 등은²¹⁾ 산화질소의 흡입과 milrinone의 정주가 폐동맥 고혈압에서 부가적(additive) 효과를 가짐을 보고하고 있어 잘 조절되지 않는 폐동맥 고혈압에서 시도할 수 있는 방법으로 여겨진다. 또한 PGE1, milrinone 등은 폐혈관 저항을 낮추는 효과만이 아니라 platelet cAMP를 증가시켜 혈소판 응집을 저해하므로 혈전 형성에 대해 보

호효과를 가짐이 보고되고 있다.²²⁾

종합해보면, S 단백 결핍과 동반된 편측성 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압 환자에서 효과적인 폐동맥 혈전내막절제술과 더불어 술 후 시행한 분리 폐 인공환기와 선택적인 산화질소의 사용 그리고 PGE1, milrinone의 사용으로 재관류 폐부종과 우심부전 등의 합병증 없이 기능적, 혈액학적 개선을 가져왔다. 그러나 향후 혈전발현 경향이 있는 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압 환자의 장기적인 예후에 대해 좀 더 연구가 필요할 것으로 보이며, 분리 폐환기와 선택적 산화질소 사용의 유용성에 있어서도 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995; 16: 353-74.
2. Benotti JR, Ockene S, Alpert JS: The clinical profile of unresolved pulmonary embolism. *Chest* 1983; 84: 669-78.
3. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Dartevelle PG, Musset D, Duroux P: Surgical management of unresolved pulmonary embolism: a personal series of 72 patients. *Chest* 1995; 107: 52-5.
4. Laczika K, Lang IM, Quehenberger P, Christine M, Manfred M, Walter K, et al: Unilateral chronic thromboembolic pulmonary disease associated with combined inherited thrombophilia. *Chest* 2002; 121: 286-9.
5. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: Long term follow-up of patients with pulmonary embolism: Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
6. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF: Outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovas Surg* 1999; 11: 164-71.
7. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ: Current concepts: chronic thromboendarterectomy pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2001; 345: 1465-72.
8. Fedullo PF, Auger WR, Dembitsky WP: Postoperative management of the patient undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovas Surg* 1999; 11: 172-8.
9. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR: Endogenous fibrinolytic system in chronic large vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-8.
10. Mayer E, Dahm M, Hake U, Schmid FX, Pitton M, Kupferwasser I, et al: Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
11. Mosnier LO, Meijers JC, Bouma BN: The role of protein S in the activation of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and regulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1040-6.
12. Swiatkiewicz A, Jurkowski P, Kotschy M, Ciecierski M, Jawien A: Level of antithrombin III, protein C, protein S and other selected parameters of coagulation and fibrinolysis in the blood of the patients with recurrent deep venous thrombosis. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR263-8.
13. Hirsch AM, Moser KM, Auger WR, Channick RN, Fedullo PF: Unilateral pulmonary artery thrombotic occlusion: Is distal arteriopathy a consequence? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 14: 491-6.
14. Levinson RM, Shure D, Moser KM: Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1241-5.
15. Mares P, Gilbert T, Tschernko E, Michael H, Manfred M, Andreas H, et al: Pulmonary artery thromboendarterectomy: A comparison of two different postoperative treatment strategies. *Anesth and Analg* 2000; 90: 267-73.
16. Olman MA, Auger WR, Fedullo PF, et al: Pulmonary vascular steal in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1990; 98: 1430-4.
17. Gardeback M, Larsen F, Radegran K: Nitric oxide improves hypoxaemia following reperfusion edema after pulmonary thromboendarterectomy. *Br J Anesth* 1995; 75: 798-800.
18. Hideaki I, Hiroshi M, Muneyuki T, Keiji K, Motomi A: Effect of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest* 2000; 118: 39-46.
19. Arande M, Pearl RG: The pharmacology and physiology of nitric oxide: Understanding its use in anesthesia and critical care medicine. *Anesth Clin North Am* 1998; 16: 235-57.
20. Hiller SC: Recent advances in the treatment of pulmonary hypertension. *Current opinion in anesthesiology* 2003; 16: 331-6.
21. Bhaskar D, Katherine B, Ronald P: Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 795-9.
22. Mutsuhito K, Tomiei K, Takehiko I, Kazuyuki I: Disaggregatory effects of prostaglandin E1, amrinone, and milrinone on platelet aggregation associated with an increase in platelet cAMP level in vitro in human whole blood. *Anesthesiology* 1998; 89: 210A.